

Renal Parankimal Hipertansiyon

M. Emin Yılmaz

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004;13 (2) 41-44

Giriş

Hipertansiyon bir halk sağlığı problemi olarak önemi korumaktadır. Zamanında teşhis edilmemiş veya yeteri kadar regüle edilmemiş hipertansif olgularda morbidite ve mortalitenin arttığı bilinmektedir. Bununla ilgili olarak, hangi kan basıncı değeriyle tanı konulacağı ve tedaviye başlanacağı konusunda JNC-7 (Yüksek Kan Basıncının Tanısı, Değerlendirilmesi ve Tedavisi için Birleşik Ulusal Komite'nin 7. Raporu) optimal kan basıncını sistolik 120 mmHg ve diyastolik kan basıncını 80 mmHg olarak belirlerken, en az iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının ise ≥ 90 mmHg olmasını HİPERTANSİYON (HT) olarak ifade etmektedir (1). Hipertansiyonun iyi kontrolü, böbrek hastalığında ilerlemeyi durduramazsa bile kesinlikle yavaşlatabilir. Bu nedenle, böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmanın en kolay yolu hipertansiyonu saptamak ve onu kontrol altına almaktır.

Tüm hipertansiflerin %2-5'inde saptanabilir en sık neden kronik böbrek hastalığı (KBH) olup, ABD'de nüfusun %3'ünde kreatinin seviyelerinin yüksek olduğu ve bunların da %70'inde hipertansiyon bulunduğu bildirilmektedir. Bununla beraber, son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında hipertansiyonun, diyabetten sonra ikinci sırada yer aldığı da bilinmektedir (2).

Renal parankimal böbrek hastalarında hipertansiyon birkaç başlık altında incelenebilir:

- Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon
- Son dönem böbrek yetersizliğinde hipertansiyon
- Renal transplant hastalarında hipertansiyon
- Diyabetik nefropatide hipertansiyon

Renal Parankimal Böbrek Hastalığında Hipertansiyon

Çeşitli kronik böbrek hastalığı nedenleri bulunan hastaların yaklaşık %85'inde hipertansiyon bulunur ve bu nefropatinin ilerlemesiyle ilişkilidir. Öyle ki, başlangıçta bariz böbrek hasarı olmayan hipertansiyon ile hipertansiyonu olmaksızın ağır böbrek yetersizliği bulunan hastalarda tablo sonunda hipertansiyonun eşlik ettiği böbrek yetersizliğine dönüşmektedir. Yani, hipertansiyon böbrek hasarına neden olur, bu da daha fazla hipertansiyona yol açar. Klinik olarak kaçınılmaz bir kısır döngü söz konusudur. Burada böbrekler hem mağdur, hem de suçludur (3).

Glomerüler filtrasyon hızının 50 ml/dk'nın altında veya kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde olmasıyla tanımlanan belirgin böbrek yetersizliği bulunan hastalarda hipertansiyon sık görülmektedir. Hipertansiyon GFR ile ters orantılı olup, en sık fokal ve segmental sklerozda gözlenmektedir (4).

Hipertansiyonun ilerleyici böbrek hasarına yol açma mekanizması, savunulduğu gibi glomerüler hipertansiyondan kaynaklanmaktadır. Bu hipotez, glomerüller kapiller plazma akış hızını veya hidrolik basıncı artıran etkenlerden biriyle başlamaktadır. Bu etkenlerden biri sistemik hipertansiyondur. Sistemik hipertansiyon, glomerül içi basıncı artırarak endotelial, epitelyal ve mezangiyal zedelenmeyle ilerleyici glomerüler skleroza neden olur; bu yapısal hasarın da sistemik hipertansiyonun devam etmesine veya şiddetlenmesine neden olmasıyla bir kısır döngü meydana gelir (5).

Bu konuda sorumlu olabilen diğer etkenler şunlardır:

- Sodyum retansiyonu
- Renin-angiotensin-aldosteron sistemi
- Aşırı sempatik sinir etkinliği
- Nitrik oksite bağlı vazodilatasyonda azalma
- Kortizol, insülin direnci ve paratiroid hormon gibi hormonal mekanizmalar

Yazışma adresi: Doç. Dr. M. Emin Yılmaz
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
21280, Diyarbakır
Tel: (0412) 248 84 98
Faks: (0412) 248 81 71
E-posta: memin@dicle.edu.tr

6. Oksidatif stres medyatörleri
7. Egzojen eritropoetin

Tedavi

Amaç, daha düşük böbrek yetersizliği evrelerindeyken, patogeneze açıklandığı gibi kısır döngüyü kırarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır. Bunun için etkili olduğu bilinen yol, hipertansiyonu kontrol altına almanın ve diyetteki proteini azaltmanın yanında, hiperlipideminin kontrol altına alınması ve fosfor alımının da kısıtlanmasıdır. JNC-7'ye göre kan basıncı 130/80 mmHg'dan az olmalıdır.

1. **Sodyum kısıtlanması:** Sodyumun, günde 1-2 gr alınacak şekilde kısıtlanması, bu hastalarda hem uygulanabilir bir yöntemdir hem de hipertansiyonu kontrol altına almak için gereklidir. Ayrıca proteinürlü hastalarda diyetteki sodyumu azaltmak, KKB'ler (kalsiyum kanal blokerleri) dışında antihipertansif ilaçların etkisini güçlendirmenin ötesinde yarar sağlayabilir. Çünkü, diyetteki sodyum günde 200 mmol'e yükseldiğinde, hem ACE inhibitörlerinin hem de non-dihidropiridin KKB'nin antiproteinürik etkilerini inhibe edebilmektedir.
2. **Diüretikler:** Diürezi sağlayabilmek için, tübüler etki bölgelerine uygun miktarda ilacın ulaşabilmesine yetecek ölçüde diüretik verilmelidir. Diüretik seçiminde öncelik "loop" diüretiklerinden yana olmalı, ağır dirençli olgularda tiazidlerle kombinasyona gidilmelidir. Hiperpotasemiye yol açabileceklerinden, aldosteron antagonistlerinden sakınılmalıdır.
3. **ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri:** ACE inhibitörlerinin KB'yi eşdeğer düzeyde düşüren diğer antihipertansiflere göre daha iyi kontrol ve böbrek işlevlerinde daha iyi koruma sağladığı gösterilmiştir. ACE inhibitörleri efferent vazokonstriksiyonu afferent dirençten daha fazla azaltarak glomerül içindeki basıncı düşürmekte, dolayısıyla ilerleyici skleroza karşı koruma sağlamaktadır. ARB'lerin de ACEİ'ler gibi yararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, kimi yazarlar böbreklerde optimum koruma sağlamanın, bir ACEİ ile bir ARB'nin birlikte kullanılmasıyla mümkün olabileceğini savunmaktadır. Bu ilaçlarla tedaviye başlandıktan birkaç gün sonra serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin izlenmesi şarttır.
4. **Kalsiyum kanal blokerleri:** KKB'ler afferent arteriyollerini en az efferent arteriyoller kadar, hatta daha fazla genişletebilir. Sistemik KB'yi yeterince düşüren KKB'ler aynı zamanda intraglomerüler basıncı da düşüreceğinden, böbrekler için koruma sağlayabilecek-

lerdir. Ancak, proteinürik nefropatili hastalarda KKB'ler ACEİ'den sonra ikinci veya üçüncü sırada kullanılmalıdır.

5. **Kombinasyon uygulamaları:** ACEİ + diüretik, ARB + diüretik, ACEİ + KKB ve ACEİ + ARB şeklinde olabilir.

Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde Hipertansiyon

Diyaliz tedavisi altındaki hastalarda hipertansiyon sık görülmekte ve çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklara bağlı erken mortalite yönünden bir risk faktörü olmaktadır (6). Bu hastalarda gelişen hipertansiyonun patogenezinde olası mekanizmalar, yeteri kadar sodyum ve su ekskresyonunun sağlanamamasıyla birlikte bunların retansiyonunun yanında, böbrek kaynaklı vazodressörlerin yokluğu, endojen nitrik oksit sentez inhibitörlerinin birikmesi ve yüksek plazma endotelin-1 düzeylerinin varlığıdır.

Yukarda değinildiği üzere, bu hastalarda yetersiz kan basıncı kontrolü hemen hemen hacim yüklenmesinin kontrol edilemeyeşine bağlıdır. İnterdiyalitik dönemde 2.5-3 kg'lık bir artış KB'de önemli bir yükselmeye birlikte. Bu nedenle, diyetteki sodyumu kısıtlayarak ve yeteri kadar ultrafiltrasyon yapıp kuru ağırlığı yakalamadıktan sonra, çok sayıda antihipertansif kullanılsa bile, KB kontrolü yeterli düzeyde olmayabilir. İngiltere'de Nottingham'daki hemodiyaliz merkezinde mortalite hızının, Fransa'da Tassin grubunda görülenden daha yüksek olmasının nedeni, Nottingham'daki hastaların çoğunda kronik hipertansiyon bulunması, buna karşılık, Tassin'deki hastalarda ilaçsız kuru ağırlıkla KB kontrolü yöntemiyle KB'lerin düşük-normal olmasıdır (7).

Tedavi

1. Diyetteki sodyum ve fazla sıvı alımını kısıtlamak
2. Yeterli ultrafiltrasyon yaparak kuru ağırlığı yakalamak

Renal Transplant Hastalarında Hipertansiyon

Renal replasman tedavileri arasında renal transplantasyonun giderek yaygınlaşmasıyla birlikte, son dönem böbrek hastalarının daha uzun yaşama şansı yakalamalarının yanında, bu hastalarda görülen en çok komplikasyon hipertansiyondur. Bu komplikasyon, kontrol altına alınmadığında, transplantı hızla tahrip edebilir veya hızlanmış ateroskleroz riskine katkıda bulunabilir (8). Hızlanmış ateroskleroz da transplant hastalarında mortalitenin en sık nedenidir. Ayrıca, posttransplant HT, gecikmiş rejeksiyon riskini artırır.

Transplant sonrası hipertansiyon düzeyi hafiften orta şiddete kadar olabilir ve hipertansif krizler nadirdir. Esansiyel hipertansiyon için risk faktörleri (yaş, ırk gibi) posttransplant hipertansiyonla daha az ilişkilidir. Aynı zamanda, primer renal hastalıkla de ilişki zayıftır. Bununla beraber, transplantasyon öncesi şiddetli hipertansiyon, transplantasyon sonrası için bariz risk oluşturmaktadır. Posttransplant hipertansiyon için en büyük risk, nativ böbrekleri kalanlar ve/veya allogrefti kadavradan alanlardır (9). Posttransplant hipertansiyon prevalansı, siklosporin vb öncesi %40-50, siklosporin-takrolimus sonrası %75-80 ve greftten 1 yıl sonra diyastolik KB \geq 90 mmHg olanlarda %50-51 olarak saptanmıştır.

Esansiyel hipertansiyonun tam olarak anlaşılammış patogenezinin aksine, renal transplant alıcılarındaki hipertansiyon sıklıkla birçok tanımlanabilir ve potensiyel olarak düzeltilebilir değişkenin etkileşimini yansıtır. Bu patogenetik faktörler intrinsek ve ekstrinsek olarak gruplandırılabilir (Tablo 1).

Posttransplant Hipertansiyonun İntrensek Nedenleri

- 1. Gecikmiş greft fonksiyonu:** Transplantasyondan hemen sonra fonksiyon gecikmesinde hipertansiyon meydana gelmesi, nativ böbrek veya transplante böbrekten renin salınımında artışa ve idrar çıkarmama neticesinde hipervolemiye bağlı olabilir.
- 2. Rejeksiyon:** Transplante böbrekte fonksiyonun normal olduğu durumda HT meydana geliyorsa, immünolojik proseslerin habercisidir. Akut rejeksiyon ve/veya kronik rejeksiyon olasılığı vardır.
 - a. Akut rejeksiyon:** Renal vasküler rezistans artar. Renal plazma akışı azalır. GFR (glomerüler filtrasyon hızı) düşer. Vazoaktif maddeler artar. Rejeksiyon ortamında sitokinler vazokonstriktör endotelinleri stimüle ederek HT'yi artırır. Önlemek için steroid verilir. Rejeksiyon düzelir, tansiyon yükselir.
 - b. Kronik rejeksiyon:** Belirtileri proteinüri ve HT'dir. Allogreft vaskülopatisi, interstisiyel fibro-

zis, iskemi gelişir. Patogenezi immünolojik ve non-immünolojiktir. Renal plazma akışında azalma, renal vasküler rezistansta artış, kronik vaskülopati ve anjiyotensin aracılığıyla aşamalı oluşan renal bozukluk ve idrar azalmasıyla meydana gelen hipervolemi sonucu tansiyon yükselir.

3. Primer renal hastalık rekürrensi: Kronik böbrek yetersizliğinin orijinal nedeni yeni transplante böbrekte de oluşabilir. Nadir değildir (IgA nef, MPGN, FSGS...). Böbrek fonksiyonlarında bozulmayla birlikte HT olabilir. Vericinin HT eğilimi yeni böbrekte HT nedenidir. Normotansif vericinin aile anamnezi pozitifse, HT insidansı yükselir. Hipertansif vericiden alınan böbrek transplantasyon sonrası alıcıda HT nedenidir.

Posttransplant Hipertansiyonun Ekstresek Nedenleri

- 1. Nativ böbreğin varlığı:** Böbrek fonksiyonlarının normal olduğu durumda HT varsa, neden nativ böbrek olabilir. Çünkü nativ böbreğin plazma renin aktivitesindeki yükseklik ile renal vasküler rezistansta artış, etiolojide rol oynayabilir. Siklosporin, takrolimus, steroid vb, HT nedeni olabilir. Siklosporin, takrolimustan daha fazla neden olmaktadır.
- 2. Siklosporin kullanımına bağlı HT:**
 - a. Akut:** Dozla ilişkilidir. Siklosporin kan düzeyi artmış, azotemi artmıştır. İlaç kesilince iyileşir.
 - b. Kronik:** İmmünoşüpresiflerin uzun süre kullanımına bağlı gelişen irreversibl nefropati zeminde meydana gelir. Siklosporin kan düzeyi artmamıştır. Ancak patoloji mevcuttur. İlaçta doz azaltımı HT'yi düşürürken, nefropati düzelmez.
- 3. Siklosporin:** Potent vazokonstriktördür. Sempatik sistem aktivasyonunu artırır, renin anjiyotensin sistem aktivasyonu yapar, endotelini indükler, tromboksan aktivasyonunu artırarak vazokonstriksiyona neden olur, vazodilatör prostaglandin inhibisyonu, NO inhibisyonu ve transforme edici büyüme faktörü- β 'yi artırır (10). Endotelin ve diğer vazokonstriktörler afferent arteriyollerde endotelin-1 reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyon oluşturur. Renal plazma akımını azaltırlar, dolayısıyla GFR düşer (11).

Sonuç olarak, renal ve sistemik vazokonstriksiyon, renal plazma kan akımında azalma,

Tablo 1. Renal transplantasyon sonrası hipertansiyonun nedenleri

İNTRENSEK	EKSTRENSEK
Gecikmiş greft fonksiyonu	Hastanın kendi böbreği
Akut rejeksiyon	İmmünoşüpresif tedaviler
Kronik rejeksiyon	Siklosporin, takrolimus, kortikosteroidler
Siklosporin nefropatisi (kronik)	Transplant renal arter stenozu
Primer renal hastalığın rekürrensi	Hiperkalsemi

proksimal tübüler reabsorbsiyonda artış ve hipervolemi neticesinde HİPERTANSİYON gelişir.

4. **Kortikosteroidler:** Farmakolojik dozlar HT'yi şiddetlendirir. Siklosporinle birlikte HT için sinerjik etkiye sahiptirler. Düşük dozlarda HT tartışmalıdır.
5. **Posttransplant renal arter stenozu:** Posttransplant HT'nin %5'ini oluşturmaktadır. Özelliği, renal fonksiyonlarda hafif ya da ağır bozulma ve tedaviye refrakter olmasıdır.

Allogreft Hipertansiyonunun Klinik Formları

- a. Başlangıçta greft fonksiyonlarında gecikme varsa: Volüm ve renin bağımlı HT
- b. Greft fonksiyonu iyi, ancak daha sonra HT oluşuyor veya HT artıyorsa: Akut rejeksiyon
- c. 6 aydan sonra HT oluyorsa: Kronik rejeksiyon, immünoşüpresif toksisitesi (siklosporin gibi) ve renal arter stenozu akla gelmelidir.
- d. Geç dönemde ve stabil durum devam ederken HT oluşuyorsa, tedaviye de refrakterse: Renal arter stenozu düşünülmelidir.
- e. Fonksiyonlar normal, ancak herhangi bir zamanda HT oluşuyorsa: Nativ böbrek kaynaklı hipertansiyon düşünülmelidir.

Tedavi

- Medikal tedaviyle KB mutlaka normal düzeye getirilmelidir. Ortalama arteriyel basınç 95 mmHg olmalıdır.
- Tedavi posttransplant HT'nin patofizyolojisine göre olmalıdır.
- Obezite, tuz alımı, alkol, sempatik dekonjestanlar, NSAİ ilaç, kokain gibi hipertansiyonun bilinen nedenleri düzeltilmelidir.

a- Medikal tedavi

İlaç seçimi konusunda konsensus yoktur.

Siklosporin, takrolimus vb. toksisitesine karşın KKB iyi bir tercihtir. KKB'lerin ağırlıklı olarak afferent arteriyol üzerindeki etkisi ve siklosporinin afferentler üzerindeki hipertansif rolü tercih gerekçesidir (12). ACE, ARB ve β -bloker kullanımı 2. derecede yaygındır. Renal fonksiyonları koruyucu etkisi önemlidir. İmmünoşüpresif dozu azaltılmalıdır. Endotelinlerin patogeneizindeki rolü nedeniyle ET-ANTAGONİSTLERİ gelecekte kullanılabilirler.

Tedavide yeterli başarı yoksa kombinasyon düşünülmelidir:

- KKB + diüretik
- ACE + diüretik

HT şiddetleniyorsa, 1 veya kombine ilaç kullanımına rağmen yanıt yoksa, Doppler USG, kaptoprilli incelemeler ve renal anjiyografi ile RENAL ARTER STENOZ'u araştırılmalıdır.

Renal arter stenozlu hastalarda, ACE'ler, ARB'ler, ayrıca diüretikler de dikkatli kullanılmalıdır.

Bütün bu tedavi seçeneklerine rağmen medikal tedavi çoğunlukla yetersiz kalır. Bu durumlarda CERRAHI SEÇENEK düşünülmelidir. Anjiyoplastide kısa dönemde %92, uzun dönemde %82 başarı bildirilmiştir. Hipertansiyonu olan hastalarda, allogreft fonksiyonu iyi, renal arter stenozu yok, rejeksiyon belirtileri de yoksa, İLAÇ + NATİV BÖBREK NEFREKTOMİSİ önerilmelidir.

Diyabetik Nefropatililerde Hipertansiyon

Bu konu kendi bütünlüğü içinde başka bir bölümde ayrıntılı olarak ele alınacağından burada incelenmemiştir.

Kaynaklar

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: JNC-7. JAMA 2003;289:2560-2572.
2. Coresh J, Wei L, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum kreatinine level in the United States. Arch Intern Med 2001;161:1207-1216.
3. Ruggenetti P, Perna A, Lesti M, et al. Pretreatment blood pressure reliably predicts progression of chronic nephropathies. Kidney Int 2000; 58:2093-2101.
4. Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in human renal disease. J Hypertens 1992 ;10:701-702.
5. Anderson S, Brenner BM. Progressive renal disease: a disorder of adaptation. QJM 1989;70:185-189.
6. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. Kidney Int 2000;58:2147-2154.
7. Innes A, Charra B, Burden RP, et al. The effect of long, slow hemodialysis on patient survival. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:919-922.
8. Li X, Foley R, O'Donoghue, et al. Hypertension and declining renal function in transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000;11:721A-722A.
9. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1996;7:158-165.
10. Curtis JJ, Luke RG, Dubovsky E, et al. Cyclosporine in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. Lancet 1986;2:477-479.
11. Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on CsA-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. J Clin Invest 1993;91:2144-2149.
12. Ruggenetti P, Perico N, Mosconi L, et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. Kidney Int 1993;43:706-711.